

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-109480

(P2000-109480A)

(43)公開日 平成12年4月18日 (2000.4.18)

(51)Int.Cl.⁷

C 07 D 417/12
A 61 K 31/40
31/41

識別記号

F I

テマコード(参考)

C 07 D 417/12
A 61 K 31/40
31/41

603

603

31/415

31/415

審査請求 未請求 請求項の数19 O.L (全21頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平11-223580

(22)出願日

平成11年8月6日 (1999.8.6)

(31)優先権主張番号 特願平10-225065

(32)優先日 平成10年8月7日 (1998.8.7)

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 安間 常雄

大阪府茨木市高田町20番5号

(72)発明者 牧野 治彦

兵庫県川辺郡猪名川町若葉1丁目17番地の8

(72)発明者 森 亮

兵庫県尼崎市南武庫之荘3丁目32番地の1

(74)代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

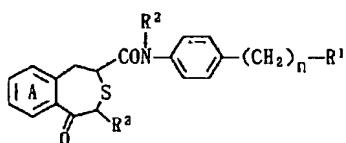
(54)【発明の名称】 ベンゾチエビン誘導体、その製造法および用途

(57)【要約】

【課題】骨疾患や軟骨疾患の予防治療剤として有用なベンゾチエビン誘導体、その製造法及びそれを含有する医薬組成物の提供。

【解決手段】式

【化1】

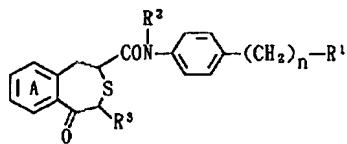


【式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R1は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R2およびR3はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。】で表わされる化合物またはその塩は、優れた骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を示し、しかも、経口吸収性に優れているので、骨疾患や軟骨疾患の予防治療剤として有利に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】

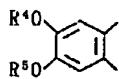


〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。〕で表わされる化合物またはその塩。

【請求項2】環Aが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、式：-O-(C_{H₂})_m-O-（式中、mは1～4の整数を示す）で表わされるアルキレンジオキシ基およびC₁₋₁₀アルキルオキシ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、R²およびR³がそれぞれ水素原子、C₁₋₆アルキル基またはフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】環Aが、式

【化2】



〔式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子またはC₁₋₁₀アルキル基を示すかまたはR⁴およびR⁵が一緒になってC₁₋₄アルキレン鎖を形成してもよい。〕で表わされる基であり、R²およびR³がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～6員非芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】5～6員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5～6員非芳香族複素環基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】5～6員非芳香族複素環基における5～6員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである請求項5記載の化合物。

【請求項7】R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキソ、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アシル、アミノ、モノもしくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルで

ある請求項1記載の化合物。

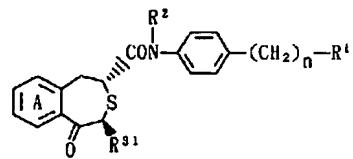
【請求項8】R²が水素原子であり、R³がC₁₋₃アルキル基であり、R⁴およびR⁵が一緒になってC₁₋₂アルキレン鎖を形成する請求項3記載の化合物。

【請求項9】R²およびR³がそれぞれ水素原子であり、R⁴およびR⁵がそれぞれC₁₋₃アルキル基である請求項3記載の化合物。

【請求項10】N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドまたはそれらの塩。

【請求項11】式

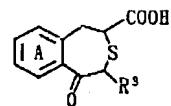
【化3】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、R³¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。〕で表わされる光学活性化合物またはその塩。

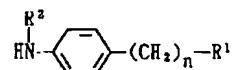
【請求項12】式

【化4】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R³は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それら示す。〕で表わされる化合物もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式

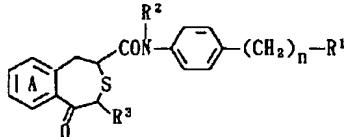
【化5】



〔式中、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²は水素原子または置換基を有していてもよ

い炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式

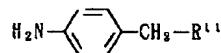
【化6】



[式中の各記号は前記と同意義を有する。]で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項13】式

【化7】

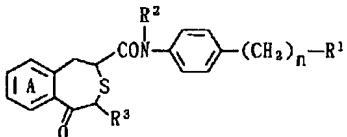


[式中、 R^{11} はピロリジニル、ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、モノもしくはジオキソピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、1-メチルジオキソイミダゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソテトラヒドロイソチアゾリジニル、モノもしくはジオキソオキサゾリジニルまたはジオキソオキサジアゾリジニルを示す。]で表わされる化合物またはその塩。

【請求項14】請求項1に記載の化合物のプロドラッグまたはその塩。

【請求項15】式

【化8】



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 n は0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項16】骨形成促進剤である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】骨疾患の予防・治療剤である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項18】骨折の予防・治療剤である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項19】軟骨疾患予防・治療剤である請求項15記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有するベンゾチエピン誘導体、その製造法およびそれを有効成分として含有してなる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】骨疾患は、骨の量的減少がある程度以上になって、そのために何らかの症状または危険を起こしている病的状態あるいは疾患である。例えば、骨疾患の一つである骨粗鬆症の主要症状は脊椎の後彎、腰背骨ならびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。骨組織では、常に骨形成と骨吸収による骨破壊とがバランスを保ちながら繰り返されており、骨形成では骨芽細胞が、骨吸収では破骨細胞が中心的な役割を担っている。その骨形成と骨吸収による骨破壊とのバランスがくずれるとき、骨の量的減少を伴う。従来、骨粗鬆症の予防治療薬としては、エストロゲン剤、カルシトニン、ビスホスホネート等の骨吸収抑制物質が主に使用されてきた。しかしながら、これらの骨吸収抑制剤を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が不確実である場合もあり、十分な効果が得られていない。これまでにベンゾチエピン誘導体が骨形成促進作用を有していることが報告されている（特開平3-232880号公報、特開平4-364179号公報、特開平8-231569号公報）。

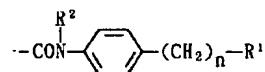
【0003】

【発明が解決しようとする課題】骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し、しかも、経口剤として安定性、吸収性、体内利用性等が、より優れた骨疾患や軟骨疾患の予防・治療薬の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ベンゾチエピン誘導体を種々合成し、その生物学的活性や薬理学的挙動につき鋭意研究したところ、ベンゾチエピン骨格の2位に式

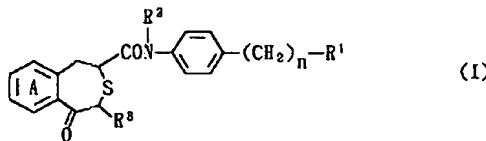
【化9】



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^2 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。]で表わされる基を有する化合物が、すぐれた骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し、しかも経口吸収性に優れていることを見いだした。本発明者らは、これらの知見に基づき、さらに研究した結果、本発明を完成した。

【0005】本発明は、（1）式

【化10】

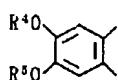


[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²およびR³はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(I)またはその塩、(2)環Aが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、式: -O-(C_{H₂})_m-O- (式中、mは1～4の整数を示す)で表わされるアルキレンジオキシ基およびC₁₋₁₀アルキルチオ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、R²およびR³がそれぞれ水素原子、C₁₋₆アルキル基またはフェニル基である上記

(1)項記載の化合物、

【0006】(3)環Aが、式

【化11】



[式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子またはC₁₋₁₀アルキル基を示すかまたはR⁴およびR⁵が一緒になってC₁₋₄アルキレン鎖を形成してもよい。]で表わされる基であり、R²およびR³がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基である上記(1)項記載の化合物、

(4)R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5～6員非芳香族複素環基である上記

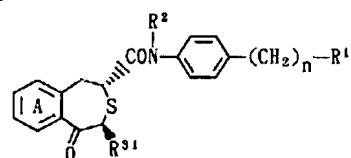
(1)項または(3)項記載の化合物、(5)5～6員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5～6員非芳香族複素環基である上記(4)項記載の化合物、(6)5～6員非芳香族複素環基における5～6員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである上記(5)項記載の化合物、

【0007】(7)R¹で表わされる置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキソ、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アシル、アミノ、モノもしくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルである上記(1)項記載の化合物、(8)R²が水素原子であり、R³がC₁₋₃アルキル基であり、R⁴およびR⁵が一緒になってC₁₋₂アルキレン鎖を形成する上記

(3)項記載の化合物、(9)R²およびR³がそれぞれ水素原子であり、R⁴およびR⁵がそれぞれC₁₋₃アルキル基である上記(3)項記載の化合物、(10)N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド、N-[4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドまたはそれらの塩、

【0008】(11)式

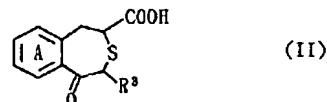
【化12】



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、R³¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる光学活性化合物またはその塩、

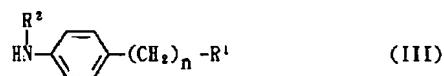
【0009】(12)式

【化13】



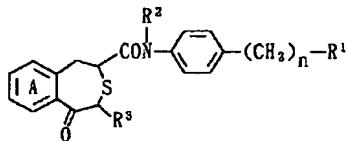
[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R³は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(I)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式

【化14】



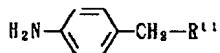
[式中、R¹は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。]で表わされる化合物(IV)もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式

【化15】



〔式中の各記号は前記と同意義を有する。〕で表わされる化合物（I）またはその塩の製造法、（13）式

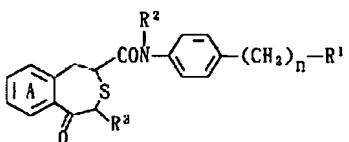
【化16】



〔式中、R11はピロリジニル、ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、モノもしくはジオキソピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、1-メチル-ジオキソイミダゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソテトラヒドロイソチアゾリジニル、モノもしくはジオキソオキサゾリジニルまたはジオキソオキサジアゾリジニルを示す。〕で表わされる化合物（III'）またはその塩、

【0010】（14）上記（1）項記載の化合物のプロドラッグまたはその塩。（15）式

【化17】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R1は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R2およびR3はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す。〕で表わされる化合物（I）またはその塩を含有してなる医薬組成物、（16）骨形成促進剤である上記（15）項記載の医薬組成物、（17）骨疾患の予防・治療剤である上記（15）項記載の医薬組成物、（18）骨折の予防・治療剤である上記（15）項記載の医薬組成物、および（19）軟骨疾患予防・治療剤である上記（15）記載の医薬組成物である。

【0011】

【発明の実施の形態】前記式において、環Aで示される置換基を有していてもよいベンゼン環における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカブト基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、モノーまたはジーアルコキシホスホリル基、ホスホノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環基が用いられ、これらの置換基は同一または異なって1ないし4

個、好ましくは1ないし2個、ベンゼン環上に置換していてよい。

【0012】該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。該「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）及び炭素数3～7のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、これらは、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等）、モノーまたはジー（炭素数1～6のアルコキシ）ホスホリル基（例えば、メトキシホスホリル、エトキシホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなど）、ホスホノ基等で1～3個置換されていてよい。置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチル、2-ジエトキシホスホリルエチル、ホスホノ基、ホスホノメチル等が挙げられる。

【0013】該「置換されていてもよい水酸基」における置換された水酸基としては、例えばアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が用いられる。該「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはノニルオキシ等）及び炭素数4～6のシクロアルコキシ基（例、シクロブトキシ、シクロペントキシまたはシクロヘキシルオキシ等）が用いられる。該「アルケニルオキシ基」としては、好ましくは炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリルオキシ、クロチルオキシ、2-ベンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロヘキシルメトキシ等が用いられる。該「アラルキルオキシ基」としては、好ましくは炭素数6～14のアリール-炭素数1～4のアルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェニチルオキシ等）が用いられる。該「アシルオキシ基」としては、好ましくはアルカノイルオキシ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、ヘキサノイルオキシ等）が用いられる。該「アリールオキシ基」としては、好ましくは炭素数6

～14のアリールオキシ基(例 フェノキシ, ピフェニルオキシ等)が用いられる。これらの基はさらに、例えば前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジー(炭素数1～6のアルコキシ)ホスホリル基等で1～3個置換されていてもよい。置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシ等が挙げられる。

【0014】該「置換されていてもよいメルカプト基」における置換されたメルカプト基としては、例えばアルキルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基等が用いられる。該「アルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等)及び炭素数4～6のシクロアルキルチオ基(例 シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等)が用いられる。該「アラルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキルチオ基、さらに好ましくは炭素数6～14のアリールー炭素数1～4のアルキルチオ基、例えばベンジルチオまたはフェネチルチオ等が用いられる。該「アシルチオ基」としては、好ましくはアルカノイルチオ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルチオ基(例 アセチルチオ、プロピオニルチオ、n-ブチリルチオ、ヘキサノイルチオ等)が用いられる。これらの基はさらに例えば、前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジー(炭素数1～6のアルコキシ)ホスホリル基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたチオール基の具体例としては、例えばトリフルオロメチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、4-クロロベンジルチオ、3,4-ジクロロベンジルチオ、4-フルオロベンジルチオ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルチオ等が挙げられる。

【0015】該「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基の置換基としては、前記した炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基(例、アリル、ビニル、2-ペニン-1-イル、3-ペニン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-メチル-2-プロパン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等)、炭素数6～14のアリール基または炭素数7～19のアラルキル基が1または2個同一または異なって用いられ、これらの置換基は前記したハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジー(炭素数1～6のアルコキシ)ホスホリル基、ホスホノ基等で置換されていてもよい。置換されたアミノ基の具体例としては、例えばメチ

ルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノまたはN-メチル-N-フェニルアミノ、N-メチル-N-(4-クロロベンジル)アミノ、N、N-ジ(2-メトキシエチル)アミノ等が挙げられる。

【0016】該「アシル基」としては、有機カルボン酸アシル基または炭素数1～6の炭化水素基(例、メチル、エチル、n-ブロピル、ヘキシル、フェニル等)を有するスルホン酸アシル基等が用いられる。該「有機カルボン酸アシル基」としては、例えばホルミル、炭素数1～10のアルキルカルボニル基(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等)、炭素数2～10のアルケニルカルボニル基(例、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル等)、炭素数6～14のアリールカルボニル基(例、ベンゾイル等)、炭素数7～19のアラルキルカルボニル基(例、ベンジルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル等)、5または6員芳香族複素環カルボニル基(例、ニコチノイル、4-チアゾリルカルボニル等)、5または6員芳香族複素環アセチル基(例、3-ピリジルアセチル、4-チアゾリルアセチル等)が用いられる。該「炭素数1～6の炭化水素基を有するスルホン酸アシル基」としては、例えばメタノスルホニル、エタンスルホニル等が用いられる。これらの基はさらに置換基、例えば前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基等で1～3個置換されていてもよい。アシル基の具体例としては、例えばトリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、4-メトキシブチリル、3-シクロヘキシルオキシプロピオニル、4-クロロベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイル等が挙げられる。

【0017】該「モノーまたはジー-アルコキシホスホリル基」としては、例えばメトキシホスホリル、エトキシホスホリル、プロポキシホスホリル、イソプロポキシホスホリル、ブキシホスホリル、ベンチルオキシホスホリル、ヘキシルオキシホスホリル等のモノーC₁₋₆アルコキシホスホリル基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジブロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル、ジベンチルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリル等のジーC₁₋₆アルコキシホスホリル基等が用いられる。好ましくはジーC₁₋₆アルコキシ基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジブロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル等が用いられる。該「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、好ましくは炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が用いら

れ、これらは前記した炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたアリール基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル等が挙げられる。

【0018】該「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキル基、例えばベンジル、ナフチルエチル、トリチル等が用いられ、芳香環上に前記した炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-クロロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、4-シクロヘキシルベンジル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルエチル等が挙げられる。該「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、好ましくは窒素原子、酸素原子または/及び硫黄原子を1～4個有する5～6員芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等が用いられ、これらの基は前記した炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ等で1～3個置換されていてもよい。

【0019】2個のアルキル基がベンゼン環A上で互いに隣接して置換されている場合、互いに連結して式：-(CH₂)_L-〔式中、Lは3～5の整数を示す〕で表わされるアルキレン基（例、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）を形成してもよく、2個のアルコキシ基が互いに隣接して置換されている場合、式：-O-(CH₂)_m-O-〔式中、mは1～4の整数を示す〕で表されるアルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等）を形成してもよい。このような場合は、ベンゼン環の炭素原子とともに5～8員環が形成される。環Aの置換基の好ましいものとしては、例えば、ハロゲン原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、式：-O-(CH₂)_m-O-（式中、mは1～4の整数を示す）で表わされるアルキレンジオキシ基、C₁₋₁₀アルキルチオ基等が挙げられ、置換基の数は1または2個が好ましい。

【0020】上記式中、R¹で示される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む3～8員非芳香族複素環が挙げられる。その例としては、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフリン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペリジン、ピロリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イ

ソチアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、オキサチアゾリジン、ジチアゾリジン、チアジアゾリジン等が挙げられる。なかでも、4～7員非芳香族複素環が好ましく、特に、5～6員非芳香族複素環が好ましい。

【0021】上記式中、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基としては、例えば(i)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(ii)ヒドロキシもしくはオキソ、(iii)炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシ、tert-ブロキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、(iv)炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）で置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等）、(v)アシリル基（例、炭素数1～10のアルカノイル基等）で置換されたアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、(vi)炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基（例、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、(vii)炭素数1～6のアルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）等が挙げられる。置換基の数としては、1～4個が挙げられる。該置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシもしくはオキソ、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アシリル、アミノ、モノーもしくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノーもしくはジ-C₁₋₆アルキルスルホニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルが好ましく、置換基の数としては1～3個が好ましい。

【0022】該置換基を有していてもよい非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリン、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジル、4-オキソピペリジル、ピロリニル、イミダゾリジニル、4-ホルミルピペラジニル、4-メタンスルホニルピペラジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イル、2、4-ジオキソチアゾリジン-3-イル、ヒダントイン-3-イル、2,6-ジオキソピペリジニル、1-メチルヒダントイン-3-イル、スクシンイミド、2-オキサゾリドン-3-イル、2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル、2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール-2-イル、3,5-ジオキソ-

1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル等の非芳香族複素環基があげられる。これら非芳香族複素環基は、ベンゼン環、2個以下の窒素原子を含む6員環または1個の硫黄原子を含む6員環と縮合していくてもよい。該縮合非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、チオクロマニル、イソチオクロマニル等が挙げられる。

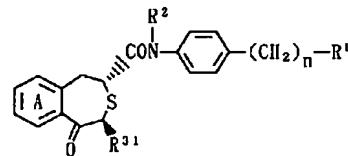
【0023】上記式中、置換基を有していてよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環として好ましいものとしては、少なくとも1個の窒素原子を含む5～6員非芳香族複素環、1個の窒素原子および1個の硫黄原子もしくは酸素原子を含む5～6員非芳香族複素環が挙げられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む5～6員非芳香族複素環として好ましいものとしては、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリン、モルホリンが挙げられる。該1個の窒素原子および1個の硫黄原子もしくは酸素原子を含む5～6員非芳香族環の好ましいものとしては、例えば、チアゾリジン、オキサゾリジン、チオモルホリン、モルホリン等が挙げられる。

【0024】上記式におけるR²、R³、R³¹で示される、また後述のR²¹で示される「置換基を有していてよい炭化水素基」における炭化水素基としては、前記したと同様のアルキル基（好ましくは炭素数1～10のアルキル基）、アルケニル基（好ましくは炭素数2～10のアルケニル基）、アリール基（好ましくは炭素数6～14のアリール基）、アラルキル基（好ましくは炭素数7～19のアラルキル）等が用いられる。炭化水素基上の置換基としては、前記したハロゲン原子、ジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等が用いられる。上記「置換されていてよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝状のC₁₋₆アルキル基等が好ましい。なかでも、C₁₋₄アルキル基が好ましい。上記基R²、R³、R²¹、R³¹としては、特に、無置換の炭化水素基が好ましい。

【0025】上記式中、R⁴およびR⁵でそれぞれ示されるC₁₋₁₀アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝状のアルキル基等が挙げられる。なかでも、C₁₋₆アルキル基が好ましく、特にC₁₋₄アルキル基が好ましい。上記式中、R⁴およびR⁵が一緒になって形成するC₁₋₄アルキレン鎖としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。上記式中、nは0

～3の整数を示すが、なかでも、1または2が好ましい。上記式中、R¹¹はジオキソピロリジニル、モノまたはジオキソピペリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、1-メチルジオキソイミダゾリニル、ジオキソオキサゾリニル、ジオキソテトラヒドロイソチアゾリニルまたはジオキソオキサジアゾリジニル等を示すが、なかでも、2,5-ジオキソピロリジニル、4-オキソピペリジニル、2,6-ジオキソピペリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、2,4-ジオキソチアゾリジニル、1-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリニル、2,4-ジオキソオキサゾリジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-イソチアゾリニルまたは2,4-ジオキソオキサジアゾリジニルが好ましい。

【0026】本発明の式（1）の化合物は、式【化18】

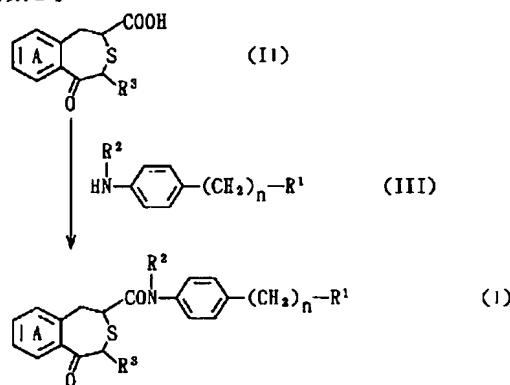


【式中の各記号は前記と同意義を有する】で表わされる（2R, 4S）配位の光学活性体が好ましい。さらに、（2S, 4R）配位の化合物を実質的に含まず、光学純度が100%に近いほど好ましい。

【0027】本発明の化合物（I）は、下記反応式で示されるとおり、式（II）で表わされる化合物（その光学活性体を含む）、そのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩と、式（III）で表わされる化合物、そのアミノ基における反応性誘導体またはその塩とを反応させることによって製造される。

【0028】

【数1】



【0029】式（II）で表わされる化合物（その光学活性体を含む）のカルボキシル基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物（例、酸塩化物等）；酸アジ化物；酸無水物〔例えばジアルキルリン酸、フェニ

ルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸ビバリン酸、ベンタノン酸、イソベンタノン酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物】、活性化アミド【例、イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド】、活性化エステル【例、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ベンタクロロフェニルエステル、メシリルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ビペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル等】；エステル【例、N,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフルタリイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル】等が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する式(I)で表わされる化合物の種類によって任意に選択することができる。式(I)で表わされる化合物の反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のような塩基塩が挙げられる。

【0030】式(III)で表わされる化合物のアミノ基における好適な反応性誘導体の例としては、例えば、式(III)で表わされる化合物とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシップ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；式(III)で表わされる化合物とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；式(II)で表わされる化合物と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。上記【数1】に示される本発明反応は、アルコール類(例、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、3-ベンタノール等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、四塩化炭素、1,2

一ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、モノクロロメタン、塩化エチレン等)、飽和炭化水素類(例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、エステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチル等)、カルボン酸類(例、酢酸、プロピオン酸)、三級アミン類(例、ピリジン等)等の反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒や、これらの常用の溶媒と水との混合物中で行なわれる。特に、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行うのが好ましい。

【0031】本反応において、式(I)で表わされる化合物を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N,N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；ベンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン；ジフェニルホスホリルアジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；例えばクロロギ酸エチル；クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビ尔斯マイヤー試薬等のような常用の総合剤の存在下に反応を行うと、反応が促進されるので、好ましい。

【0032】本反応は、また、アルカリ金属炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム)、トリ(C₁₋₄)アルキルアミン(例、トリメチルアミン)、ピリジン、N-(C₁₋₄)-アルキルモルホリン(例、N-メチルモルホリ

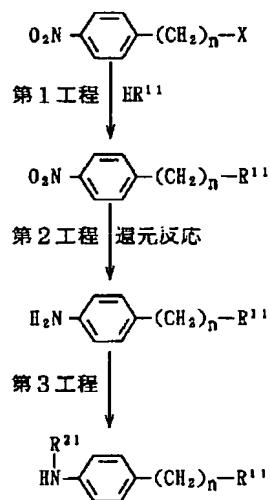
ン)、N,N-ジ(C₁₋₄)アルキルベンジルアミン(N,N-ジメチルベンジルアミン)等の無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下(約-10~120°C、好ましくは約-5~50°C)に反応が行われる。反応時間は通常約0.5時間~約100時間、好ましくは約1時間~約50時間である。式(III)で表される化合物に、本反応に妨げとなる他の活性な置換基が存在する場合には、本反応に付す前に、通常の方法に従って当該置換基を保護し、本反応の終了後に脱保護することが好ましい。

【0033】このようにして得られる化合物(I)またはその塩は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。式(II)で表わされる化合物またはそれらのカルボキシ基における反応性誘導体(本発明方法において、原料化合物として用いられる)は、自体公知の方法、例えば、特開平08-231569号公報に開示されている方法またはそれに準じる方法により製造することができる。

【0034】式(III)で表わされる化合物において、nが1であり、R¹¹で示される非芳香族複素環基が窒素原子において結合手を有している化合物は、下記反応式に示す方法もしくはそれに準じる方法、あるいは後述の参考例に記載する方法もしくはそれに準じる方法で製造することができる。

【0035】

【数2】



【0036】すなわち、第1工程は、4-ニトロフェニルアルキルハライドと置換基を有していてもよい非芳香族複素環(HR¹¹で示される)。R¹¹は、窒素原子において結合手を有する非芳香族複素環基を示す。)とを塩基の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行われる。4-ニトロフェニルハライドとしては、4-ニトロ

ベンジルクロリド等が挙げられる。該塩基の好ましいものとしては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-7-エン(DBU)等の有機塩基等が挙げられる。溶媒としては、例えば、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン)、エステル類(例、酢酸エチル)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド)などが挙げられる。反応温度は、約0~60°Cである。反応時間は、約0.5~50時間である。第2工程では、還元反応が行われる。還元反応に用いる還元剤としては、たとえば金属(例、鉄、亜鉛、亜鉛アマルガム等)またはクロム化合物の塩(例、塩化第一クロム、酢酸第一クロム等)と有機または無機酸(例、酢酸、プロピオン酸、塩酸等)との組み合わせ;金属触媒(例、パラジウム炭素、ラネニッケル等)の存在下での接触還元などが挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン)、エステル類(例、酢酸エチル)、カルボン酸類(例、酢酸)などが挙げられる。反応温度は約0~60°Cである。反応時間は、約0.5~50時間である。第3工程において、アミノ基に基R²¹(R²¹は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)を導入するには、例えば、Bulletin de la Societe Chimique de France Partie 2, 1970, Issue 5, 1901-1907に記載の方法と同様の方法またはこれに準じる方法により行なうことができる。

【0037】化合物(III) [化合物(III')を含む。]は、本発明の化合物(I)を製造するための原料化合物として用いることができる。

【0038】本発明の原料化合物(II)、(III)や目的化合物(I)の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエン

スルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0039】本発明の化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。本発明の化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)が置換基としてアミノ基を有する場合にそのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物；化合物(I)が置換基として水酸基を有する場合にその水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物；化合物(I)が置換基としてカルボキシル基を有する場合にそのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0040】本発明の化合物(I)またはその塩は、強力な骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨破壊抑制作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、吸収性（特に、経口吸収性）、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れている。しかも、毒性は低い。従って、本発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物（例、ヒト、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ネコ、ウシ、ブタ等）における種々の骨疾患、たとえば、骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性関節リウマチ、軟骨が関与する変形性膝関節炎の予防ならびに治療のために使用される。本発明の化合物(I)またはその塩は、優れたアルカリフォスファターゼ誘導活性を示すことから、優れた骨形成促進作用、軟骨形成促進作用を有し、骨粗鬆症を含む代謝性骨疾患、代謝性軟骨疾患の予防治療薬として有用である。また、このような作用を有する本発明の化合物(I)またはその塩を含有する骨形成促進剤および軟骨形成促進剤は、整形外科領域における骨折、再骨折、骨欠損、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性関節炎（例えば、変形性膝関節炎）、軟骨が関与する変形性関節症などの骨疾患や軟骨疾患の予防治療薬として、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤として、用いることができる。さらに、歯科領域においては、歯周病の治療、歯周疾患における歯周組織欠損の修復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復などにも応用が期待できる。

【0041】本発明の化合物(I)またはその塩を、たとえば骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症等の予防および治療剤として使用する場合、その1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法等により異なるが、経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分

【本発明の化合物(I)またはその塩】として、約5から1000mg、好ましくは約10から500mgであり、1から3回に分けて投与する。非経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分【本発明の化合物(I)またはその塩】として、約1から3000mg、好ましくは約10から300mgであり、1から3回に分けて投与する。

【0042】本発明の化合物(I)またはその塩は、他の骨吸収抑制剤または骨形成促進剤と併用することができる。該併用剤としては、たとえば、ビタミンD₃類（例、1α-ヒドロキシビタミンD₃、1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃、フロカルシトリオール、セカルシフェロール等）、カルシトニン類（例、ウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、アビカトニン等）、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、シマドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、リセドロネート、クロドロネート等）、性ホルモン関連化合物（例、チボロン、エストラジオール、オサテロン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、オルメロキシフェン、タモキシフェン、ミフェブリストン等）、イソリフラボン、ビタミンK₂（例、メナテトレノン）、フッ化ナトリウム、副甲状腺ホルモン（PTH）類（例、PTH(1-34), PTH(1-84), PTH(1-36)等）が挙げられる。

【0043】本発明の化合物(I)またはその塩は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。また、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤（クリーム剤も含む）、硬膏剤、テープ剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤としてもできる。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることができる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、α化でんぶん、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロ

ビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスタチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロビルセルロースなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

【0044】必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため、自体公知の方法でコーティングすることにより、経口投与製剤とすることもできる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）などが用いられる。

【0045】溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロースなどの親水性高分子物質などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0046】本発明の化合物（I）またはその塩は、上述のような通常の製剤化技術による製剤としてばかりではなく、徐放化の技術によって徐放性製剤として用いることもできる。徐放性製剤の製造法としては、例えば特

開平9-263545号公報に記載されるように、乳酸ーグリコール酸共重合物等の脂肪族ポリエステルに水中乾燥法、相分離法、噴霧乾燥法等の方法により分散させる方法が挙げられる。これらの方法によって得られる徐放性製剤は、例えばマイクロカプセル、またはマイクロスフェアの懸濁液として、局所的に投与することができる。また、本発明の化合物（I）またはその塩は、特開平10-33846号公報に記載されるように、ポリエチレングリコールと共に医薬組成物へ配合されることも好ましい。

【0047】さらに、関節腔内へ局所投与剤として直接投与するような場合には、注射用ヒアルロン酸製剤（例えば、科研製薬製：アルツ注）を分散媒として、化合物（I）またはその塩を分散することにより調製することができる。分散媒中に用いられるヒアルロン酸は、その非毒性塩を用いてもよく、その例としてはナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩があげられ、とりわけナトリウム塩が好ましく用いられる。ヒアルロン酸およびその非毒性塩としては分子量約20万～500万（粘度法）、好ましくは約50万～300万、さらに好ましくは約70万～250万のものが用いられる。本分散剤におけるヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウムの最終濃度は1%（w/v）未満が粘度として適当であり各種操作、投与の容易さなどの点で好ましく、とりわけ約0.02～1%未満が好ましく、さらに好ましくは約0.1～1%（w/v）である。上記分散媒には、自体公知の方法により、pH調節剤、局所麻酔剤、抗生物質、溶解補助剤、等張化剤、吸着防止剤、グリコサミノグリカン、多糖類などを含有させてよい。その好ましい例としては、マンニトール、ソルビトール、食塩、グリシン、酢酸アンモニウム、あるいは実質的に薬理活性を示さずに体液内に注入しうる水溶性蛋白などが挙げられる。該グリコサミノグリカンとしては、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸C、デルマタン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸などが挙げられる。該多糖類としては、アルギニン酸のような酸性多糖類が挙げられる。上記水溶性蛋白としては、水、生理食塩水または緩衝液に溶解するものであればよく、例えばヒト血清アルブミン、ヒト血清グロブリン、コラーゲン、ゼラチンなどが挙げられる。分散媒中に水溶性蛋白を含有する場合の該水溶性蛋白の含有量としては、一回投与の製剤あたり、好ましくは0.05～50mg、さらに0.5～20mgが好ましく、より好ましくは0.75～10mgである。上記pH調節剤としては、たとえばグリシン、酢酸アンモニウム、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。上記局所麻酔剤としては、例えばクロロブタノール、塩酸キシロカインなどが挙げられる。上記抗生物質としては、たとえばゲンタマイシンなどが挙げられる。

上記溶解補助剤としては、例えばグリセリン、ポリエチレングリコール400などが挙げられる。上記等張化剤としては、たとえばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムなどが挙げられる。上記吸着防止剤としては、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどが挙げられる。また、該製剤は、リン酸またはその塩（例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等）を含有していてもよい。注射剤にリン酸またはその塩が含まれる場合、その注射剤中のリン酸ナトリウムあるいはリン酸カリウムの濃度は約0.1mMないし50.0mMであり、約1mMないし100mMのときが好ましい。

【0048】

【実施例】以下に参考例、実施例および試験例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジンの製造：4-ニトロベンジルブロミド（8.00g）および炭酸カリウム（7.68g）のN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（80m1）溶液に2,4-チアゾリジンジオン（6.51g）を加え室温で14時

間攪拌した。不溶物を沪別した後、母液を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、希塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄した。乾燥（MgSO₄）後に溶媒を減圧下留去し、析出した結晶を減圧沪過し、3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン（8.45g, 34%）を得た。3-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン（8.25g）をエタノール（400m1）と酢酸エチル（400m1）との混合溶液に溶解し、5%パラジウム炭素（2.00g）を用いて水素気流中室温で8時間攪拌した。不溶物を沪別した後、母液を減圧下留去し、析出した結晶を沪取した。イソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物（6.29g, 87%）を得た。

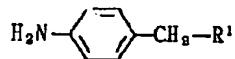
¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.60-3.80 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz).

【0049】参考例2～8

参考例1と同様の方法で、次の【表1】の化合物を得た。

【0050】

【表1】



参考 例 No.	R ¹	收率 第一工程/ 第二工程	¹ H NMR (δ ppm in CDCl ₃) *
2		78/94	1.91 (2H, quintet, $J=6.4$ Hz), 2.64 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.55-3.80 (2H, br), 4.83 (2H, s), 6.59 (2H, d-like, $J=8.5$ Hz), 7.22 (2H, d-like, $J=8.5$ Hz).
3		70 (一貫收率)	2.97 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.62 (2H, dt, $J=8.2, 1.0$ Hz), 7.24 (2H, dt, $J=8.2, 1.0$ Hz).
4		20 (一貫收率)	4.39 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.51 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.0$ Hz)
5		93/93	2.67 (4H, s), 3.67 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.60 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.0$ Hz)
6		69/16	2.67 (8H, s), 3.41 (2H, s), 6.64 (2H, dt, $J=8.4, 1.0$ Hz), 7.07 (2H, dt, $J=8.4, 1.0$ Hz).
7		70/34	2.94 (dt, $J=6.2, 1.6$ Hz), 3.09 (2H, dt, $J=6.2, 1.6$ Hz), 3.43 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.66 (2H, dt, $J=8.4, 1.8$ Hz), 7.14 (2H, dt, $J=8.4, 1.8$ Hz).
8		60/69	2.20-2.75 (8H, m), 3.40 (2H, s), 6.45-6.54 (2H, m), 6.91-7.00 (2H, m).

*参考例3はDMSO-d₆で測定。

【0051】参考例9

5-(4-アミノベンジル)-2,4-オキサゾリジンジオンの製造：3-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (4.50 g) およびトリエチルアミン (3.2 m1) のアセトニトリル溶液 (50 m1) に、ベンジルオキシカルボニルクロリド (5.9 m1) を氷冷下に加えた後、室温で30分攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (5.61 g, 74%) を得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (4.88 g) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (120 m1) に2N水酸化カリウム水溶液 (14 m

1) を氷冷下に加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、溶媒を減圧下に留去した。析出した結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸(4.20g, 90%)を得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸(4.20g)およびトリエチルアミン(8.3m1)のTHF溶液(200m1)にクロロ炭酸エチル(4.3m1)を-10°Cで加え、同温度で1時間攪拌した後、アンモニア水溶液(28%, 15m1)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄した後、乾燥($MgSO_4$)し、溶媒を留去し、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルオキシプロパンアミド(5.11g, 97%)を得た。3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-エトキシカルボニルオキシプロパンアミド(4.56g)のアセトニトリル溶液(200m1)に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウニデンセン(DBU)(3.8m1)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、これを酢酸エチルに溶解させた。酢酸エチル層は塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、溶媒を減圧下に留去した。析出した結晶は沪取した後、イソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)メチル-2,4-オキサゾリジンジオン(3.66g, 84%)を得た。5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)メチル-2,4-オキサゾリジンジオン(3.46g)のエタノール溶液(200m1)に5%パラジウム炭素(0.40g)を加え、水素気流中30分攪拌した。不溶物を沪別した後、母液を減圧下に濃縮して、析出した結晶を沪取し、イソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、標記化合物(2.10g, 100%)を得た。

¹H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.86(1H, dd, $J=15.0, 5.4Hz$), 3.00(1H, dd, $J=15.0, 4.4Hz$), 5.12(1H, d d, $J=5.4, 4.4Hz$), 6.47(2H, d, $J=8.4Hz$), 6.83(2H, d, $J=8.4Hz$).

【0052】参考例10

2-(4-アミノベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジンの製造: N-ヒドロキシ-4-ニトロベンジルアミン(3.03g)、酢酸(9m1)および水(18m1)の混合液に、シアノ酸カリウム(7.85g)の水溶液(18mL)を滴下して、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄した

後、乾燥($MgSO_4$)し、濃縮して、N-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジル)尿素(2.5g, 66%)を得た。N-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジル)尿素(2.5g)、クロロ炭酸エチル(1.93g)、THF(50m1)および水(100m1)の溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(35m1)を加え、一晩加熱還流した。反応液を酢酸エチルにあけ、有機層を分取の後、水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥($MgSO_4$)し、減圧下に濃縮し、析出した結晶を沪取してイソプロピルエーテルで洗浄し、2-(4-ニトロベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジンを得た。これをエタノール(100m1)に溶解させた溶液に、5%パラジウム炭素(0.3g)を添加し、水素気流中にて水素添加して、標記化合物(0.63g, 17%)を得た。

¹H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3.34(2H, s), 7.30(2H, d, $J=8.4$), 7.75(2H, d, $J=8.4$).

【0053】参考例11

2-(4-アミノベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾールの製造: 4-ニト罗ベンジルアミン塩酸塩(5.00g)およびトリエチルアミン(5.37g)のDMF溶液(30m1)に、氷冷下3-クロロプロピルスルホニルクロリド(4.69g)を加え、室温で8時間攪拌した後、反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製し、N-(3-クロロプロピルスルホニル)-4-ニトロベンジルアミンを得た(2.00g, 26%)。N-(3-クロロプロピルスルホニル)-4-ニトロベンジルアミン(2.00g)のTHF溶液(40m1)に氷冷下、水素化ナトリウム(0.30g)を加え、室温で8時間攪拌した後、反応液を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、2-(4-ニトロベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾールを得た(0.27g, 15%)。2-(4-ニトロベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール(0.27g)のエタノール溶液(50m1)に5%パラジウム炭素(0.31g)を加え、水素気流中1.5時間攪拌後、不溶物を沪別し、母液を濃縮し、標記化合物(0.23g, 95%)を得た。

¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.28(2H, quintet, $J=7.0, 2.0Hz$), 3.08(2H, t, $J=7.0Hz$), 3.19(2H, dd, $J=8.0, 7.0Hz$), 3.71(2H, brs), 4.06(2H, s), 6.55(2H, d t, $J=8.2, 2.6Hz$), 7.13(2H, dt, $J=8.2, 2.6Hz$).

【0054】参考例12

6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエビン-2-カルボン酸の製造: メチル 2-ブロモ-3-(3, 5-ジメトキシフェニル) プロピオナート (18. 3 g)、炭酸カリウム (9. 18 g) とメルカプト酢酸 (6. 12 mL) のDMF (100 mL) 溶液を室温で14時間攪拌、不溶物を沪別した後母液を減圧下に濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルに溶かし希塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) の後濃縮し、2-{[1-(3, 5-ジメトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]スルファニル} 酢酸 18. 7 g (99%) を無色油状物として得た。

【0055】2-{[1-(3, 5-ジメトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]スルファニル} 酢酸 (16. 5 g) のトリフルオロ酢酸 (50 mL) 溶液に無水トリフルオロ酢酸 (50 mL) を加え室温で2日間攪拌した。反応液は濃縮後酢酸エチルで抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) した。溶媒を留去後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-n-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出し、6. 8-ジメトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエビン-2-カルボン酸 メチルエステル 9. 5 g (61%) を茶色油状物として得た。

【0056】6, 8-ジメトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエビン-2-カルボン酸 メチルエステル (8. 5 g) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に-78°C冷却下に三臭化ホウ素 (1 Mジクロロメタン溶液, 28. 7 mL) を加え30分間攪拌した後、反応液を水にあけクロロホルムで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/n-hexane=v/v=1/3) によって精製し6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエビン-2-カルボン酸 メチルエステルを無色結晶として3. 5 g (43%) 得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.18 (1H, dd, J=15.0, 5.2 Hz), 3.32-3.54 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=11.8, 5.2 Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.07-4.17 (1H, m), 6.34 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.41 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0057】6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエビン-2-カルボン酸 メチルエステル (1. 0 g), 2 N水酸化カリウム水溶液 (4 mL), THF (30 mL) の混合溶液を70°Cで2時間攪拌した後希塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。抽出液は塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去した。残留油状物を酢酸エチルとイソプロピルエ

ーテルから結晶化させ標記化合物 0. 78 g (82%) を茶褐色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.24-3.52 (3H, m), 3.73 (1H, dd, J=10.4, 5.6 Hz), 3.82 (3H, s), 4.11-4.20 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.53 (1H, d, J=2.2 Hz), 12.85 (1H, s)。

【0058】実施例1

(2R, 4S)-N-[4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエビン-2-カルボキサミドの製造: (2R, 4S)-(-)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエビン-2-カルボン酸 (0.28 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソチアゾリジン (0.233 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.288 g)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (0.162 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、クロロホルム (50 mL) に希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、得られた無色油状物をイソプロピルエーテルで処理して無色結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.47 g, 47%) を得た。融点 139-144°C。

【0059】実施例2

(2R, 4S)-N-[4-(ヒダントイン-3-イルメチル) フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエビン-2-カルボキサミドの製造: (2R, 4S)-(-)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエビン-2-カルボン酸 (0.40 g)、3-(4-アミノベンジル) ヒダントイン (0.233 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.288 g) およびHOBT (0.162 g) のDMF (10 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、クロロホルム (50 mL) に希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、得られた無色油状物をイソプロピルエーテルで処理して無色結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.47 g, 47%) を得た。融点 139-144°C。

【0060】実施例3

(2R, 4S)-N-[4-(2, 4-ジオキソチアゾリ

ジン-3-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.589 g)、3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン (0.470 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.805 g)、およびHOBt (0.426 g) のDMF (30 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し残留する結晶を沪取した。ヘキサン-1-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.88 g, 86%) を得た。融点 232-235°C。

【0061】実施例4

(2R,4S)-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.400 g)、4-(4-アミノベンジル)モルホリン (0.290 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.550 g) およびHOBt (0.290 g) のDMF (15 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し残留する結晶を沪取した。ヘキサン-1-イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.55 g, 85%) を得た。融点 172-174°C。

【0062】実施例5

(2R,4S)-N-[4-[(2,6-ジオキソ-1-ビペリジニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.330 g)、1-(4-アミノベンジル)グルタルイミド塩酸塩 (0.300 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.52 g) およびHOBt (0.240 g) のDMF (20 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩

水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.465 g, 82%) を得た。融点 205-208°C。

【0063】実施例6

(2R,4S)-N-[4-(1-メチルヒダントイント-3-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.302 g)、3-(4-アミノベンジル)-1-メチルヒダントイント-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.228 g) およびHOBt (0.160 g) のDMF (6 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.42 g, 81%) を得た。融点 228-230°C。

【0064】実施例7

(2R,4S)-N-[4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.320 g)、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソオキサゾリジン (0.215 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.239 g) およびHOBt (0.169 g) のDMF (20 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、析出した結晶を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、冷エタノール、イソプロピルエーテルの順に洗浄し、標記化合物 (0.380 g, 78%) を得た。融点 240-242°C。

【0065】実施例8

(2R,4S)-N-[4-(スクシンイミドメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.70 g)、1-(4-アミノベンジル)スクシンイミド (0.51 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

塩酸塩 (0.37 g)、およびHOBt (0.58 g) の DMF (20 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、析出した結晶を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、冷エタノール、イソプロピルエーテルの順に洗浄し沪取した。クロロホルム-エタノールから再結晶し、標記化合物 (0.93 g, 80 %) を得た。融点232-233°C。

【0066】実施例9

(2R,4S)-N-[4-(2-オキサゾリドン-3-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造：(2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.400 g)、3-(4-アミノベンジル)-2-オキサゾリドン (0.279 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.307 g) およびHOBt (0.217 g) のDMF (6 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。THF-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (0.26 g, 57%) を得た。融点237-239°C。

【0067】実施例10

(2R,4S)-N-[4-(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造：(2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.400 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソオキサゾリジン (0.300 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.550 g)、およびHOBt (0.290 g) のDMF (20 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.636 g, 95%) を得た。融点164-166°C。

【0068】実施例11

(2R,4S)-N-[4-(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-

-カルボキサミドの製造：(2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g)、2-(4-アミノベンジル)-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン (0.200 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.228 g)、およびHOBt (0.141 g) のDMF (6 mL) の混合溶液を室温で16時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。THF-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (0.26 g, 57%) を得た。融点237-239°C。

【0069】実施例12

(2R,4S)-N-[4-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール-2-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造：(2R,4S)-(-)-1,2,4,5-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g)、2-(4-アミノベンジル)-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール (0.210 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.207 g) およびHOBt (0.141 g) のDMF (10 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、標記化合物 (0.29 g, 66%) を得た。融点215-217°C。

【0070】実施例13

(2R,4S)-N-[4-(1-ビロリジニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造：(2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g)、1-(4-アミノベンジル)ビロリジン (0.194 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) およびHOBt (0.203 g) のDMF (10 mL) の混合溶液を室温で14時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、

残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.29 g, 66%)を得た。融点 186-188°C。

【0071】実施例 14

(2R,4S)-N-[4-(1-ビペリジニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.28 g)、1-(4-アミノベンジル)ビペリジン (0.190 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) および HOBt (0.203 g) の DMF (15 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (0.38 g, 83%)を得た。融点 162-165°C。

【0072】実施例 15

(2R,4S)-N-メチル-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.281 g)、DMF (3 滴) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (10 mL) に氷冷下塩化オキサリル (0.13 mL) を加え 1 時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。残査を THF (10 mL) に溶かした溶液に、4-(4-メチルアミノベンジル)モルホリン (0.203 g) およびトリエチルアミン (0.28 mL) を加え室温で 3 時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去した。残査はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル-メタノール (10:10:1, v/v/v) で溶出し、標記化合物 (0.42 g, 89%)を得た。融点 162-165°C。

【0073】実施例 16

(2R,4S)-N-[4-(1,3-チアゾリジン-3-イルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.433 g)、1-(4-アミノベンジル)-4-オキソビペリジン (0.39 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.37 g) および HOBt (0.26 g) の DMF (10 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物 (0.19 g, 23%)を得た。融点 199-201°C。

g)、1-(4-アミノベンジル)チアゾリジン (0.295 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.305 g) および HOBt (0.21 g) の DMF (6 mL) の混合溶液を室温で 24 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルで再結晶し、標記化合物 (0.41 g, 59%)を得た。融点 179-181°C。

【0074】実施例 17

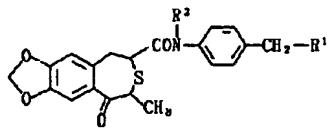
(2R,4S)-N-[4-(4-チオモルホリニルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.405 g)、1-(4-アミノベンジル)チオモルホリン (0.313 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.307 g) および HOBt (0.21 g) の DMF (12 mL) の混合溶液を室温で 16 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、標記化合物 (0.44 g, 65%)を得た。融点 204-206°C。

【0075】実施例 18

(2R,4S)-N-[4-(4-オキソ-1-ビペリジニル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: (2R,4S)-(-)-1,2,4,5-テトラヒドロ-7,8-メチレンジオキシ-4-メチル-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.433 g)、1-(4-アミノベンジル)-4-オキソビペリジン (0.39 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.37 g) および HOBt (0.26 g) の DMF (10 mL) の混合溶液を室温で 14 時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を留去し、残留する結晶を沪取した。酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標記化合物 (0.19 g, 23%)を得た。融点 199-201°C。

【0076】上記実施例 1-18 で得られた化合物の構造を、次の [表 2] に示す。

【表 2】



実施例番号	R ²	R ¹	実施例番号	R ²	R ¹	実施例番号	R ²	R ¹
1	H		7	H		13	H	
2	H		8	H		14	H	
3	H		9	H		15	CH ₃	
4	H		10	H		16	H	
5	H		11	H		17	H	
6	H		12	H		18	H	

【0077】実施例19

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの製造: 6-ヒドロキシ-8-メトキシ-5-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン-2-カルボン酸 (0.134 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.12 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.192 g) のDMF (5 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.10 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO₄) し溶媒を留去し、目的物を0.16 g (69%) 得た。融点131-134°C

【0078】実施例20

実施例1で得られた化合物10 mg、ラクトース90 mg、微結晶セルロース70 mg およびステアリン酸マグネシウム5 mgを混和した後、顆粒化する。これに、ス

テアリン酸マグネシウム5 mgを加えて混合し、全体をゼラチンカプセルに封入する。

実施例21

実施例4で得られた化合物10 mg、ラクトース35 mg、コーンスター150 mg、微結晶セルロース20 mg およびステアリン酸マグネシウム2.5 mgを混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース10 mg およびステアリン酸マグネシウム2.5 mgをこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

【0079】実施例22

実施例10で得られた化合物10 mg、イノシット100 mg、ベンジルアルコール20 mgを全量2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに注入する。全工程は無菌状態で行なう。

実施例23

実施例11で得られた化合物10 mg、ラクトース35 mg、コーンスター150 mg、微結晶セルロース20 mg およびステアリン酸マグネシウム2.5 mgを混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース10 mg およびステアリン酸マグネシウム2.5 mgをこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

【0080】試験例1

骨形成促進作用：正常ラットの大腿骨骨髓より調製した間質細胞を用い、アルカリフォスファターゼ活性を骨形成の指標として測定した。すなわち、Maniatopoulosらの方法〔セル ティッシュ リサーチ (Cell Tissue Research)、254巻、317頁 (1988年)〕に従つて、7週齢雄性スプラグ ドゥリー (Sprague-Dawley) ラットの大腿骨骨髓より間質細胞を調製し、石灰化した骨様組織を形成させるためデキサメタゾン (10^{-7} M) および β -アグリセロリン酸 (10^{-2} M) を含む α -MEM (minimum essential medium) 液中において培養した。1週間後、confluentに達した初代細胞を、0.25%トリプシン-0.2%EDTA液で処理、回収し、培養皿に 1.6×10^{-4} cells/cm² の細胞密度で継代

した (培養0日目)。培養2日目から上述の培養液に試験化合物 (10^{-5} M) を添加し、さらに5日間培養した。細胞をリン酸緩衝液で洗浄後、0.2%Nonidet P-40を加えホモゲナイズし、3000 rpmで10分間遠心後の上清を用い、Lowryらの方法〔ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、207巻、19頁 (1954年)〕に従い、アルカリフォスファターゼ活性を測定した。測定値は、〔表3〕に平均値±標準偏差 (mean±S.E.) で表示した。統計処理は、Student's t-testにより行った。

【0081】

【表3】

化合物	濃度 (M)	アルカリフォスファターゼ活性 (A ₄₀₅)
実施例番号 1	10^{-9}	$0.489 \pm 0.050 **$
実施例番号 4	10^{-5}	$0.394 \pm 0.036 **$
実施例番号 10	10^{-6}	$0.535 \pm 0.069 **$
実施例番号 11	10^{-5}	$0.399 \pm 0.069 **$
対照	無添加	0.150 ± 0.009

Mean±S.E. (n=4), ** : p<0.01 vs control (Student's t-test)

【0082】表3から、被検化合物は、優れた骨形成促進作用を有することが分かる。

【0083】

【発明の効果】本発明の化合物またはその塩は、強力な骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨破壊抑制作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、

吸収性 (特に、経口吸収性)、体内利用性等の臨上有用な性質に優れているので、骨疾患や軟骨疾患、たとえば、骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性関節リウマチ、軟骨が関与する変形性関節炎の予防ならびに治療に有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 7	識別記号	F I	(参考)
A 61 K 31/42		A 61 K 31/42	
	601		601
31/427		31/427	
31/445		31/445	
31/535		31/535	
31/54		31/54	
A 61 P 19/00		A 61 P 19/00	
C 07 D 207/40		C 07 D 207/40	
211/74		211/74	
211/88		211/88	
233/72		233/72	
263/44		263/44	
271/06		271/06	
277/04		277/04	
495/04	116	495/04	116